

Bowen Hastalığı Tedavisinde Topikal Fotodinamik Tedavi

TOPICAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BOWEN'S DISEASE

Can CEYLAN*, Sezer ERBOZ**

* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİR

Özet

Fotodinamik tedavi (FDT), aktinik keratoz, Bowen hastalığı, yüzeysel skuamöz hücreli karsinoma ve bazal hücreli karsinoma gibi epitelyal kökenli prekanseröz ve kanseröz lezyonlarda etkin bir tedavi modelidir. Yöntem, ışığa duyarlandırıcı madde ve ışığın etkileşimi sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ara ürünleri ile hastalıklı dokunun tahrip edilmesi prensibine dayanır.

Büyük plaklı Bowen hastalığını konvansiyonel yöntemlerle tedavi etmek güç olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, %20 5-aminolevülinik asit (ALA) kullanarak Bowen hastalığının tedavisinde fotodinamik tedavinin etkinliğini değerlendirmektir. Anatomik olarak farklı bölgelerde, lokalize, histopatolojik olarak Bowen hastalığı olduğu kanıtlanmış üç hasta tedavi amacıyla kontrol grubu olmayan pilot çalışma kapsamına alındı. 5-ALA'nın yerel uygulamasından 6 saat sonra inkoherent ışık kaynağı ile görünebilir ışınlama yapıldı. Her bir lezyon kırmızı (580-720 nm, 100 mW/cm²) ve kızıl ötesi (1250-1600 nm, 50 mW/cm²) ışınlamaya maruz bırakıldı. Tedavi sonrası lezyonlar iyi bir kozmetik sonuç ile tam klinik ve histolojik cevap gösterdiler. En belirgin yan etkiler hafif ağrı, yanma hissi, kızarıklık ve ödem olarak belirlendi.

Sonuç olarak topikal fotodinamik tedavinin Bowen hastalığının özellikle anatomik olarak zor bölgelerde yerleşim gösteren ve büyük plaklı tiplerinde yararlı ve etkin bir alternatif tedavi yöntemi olduğuna karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Bowen hastalığı, Fotodinamik tedavi, Aminolevülinik asit

T Klin Dermatoloji 2001, 11:21-25

Summary

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality mainly effective in epithelial precancerous and cancerous lesions like actinic keratosis, Bowen's disease and superficial squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. The method is based on the destruction of diseased tissue by highly reactive oxygen intermediates generated through the interaction of light with a photosensitizer agent.

Large patches of Bowen's disease can be difficult to treat by conventional modalities. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease using a 20% 5-aminolevulinic acid (ALA) formulation. A pilot study without a control group was performed to treat three patients with histologically proven Bowen's disease in different anatomic sites. Six hours after topical administration of 5-ALA, visible light irradiation was conducted with an incoherent light source. Each lesion was exposed to 100 mW/cm² at 580-720 nm (red light) and 50 mW/cm² at 1250-1600 nm (near infrared light). Following the treatment, lesions showed a complete clinical and histological response with a good cosmetic result. The most significant side effects were moderate pain, burning sensation, erythema and edema.

As a result, topical photodynamic therapy is an effective and useful alternative for Bowen's disease, especially for the lesions that are localised in anatomically difficult areas or those that are especially large.

Key Words: Bowen's disease, Photodynamic therapy, Aminolevulinic acid

T Klin J Dermatol 2001, 11:21-25

Bowen hastalığı, ilk kez 1912 yılında Bowen tarafından prekanseröz bir dermatoz olarak tanımlanmıştır. Etyolojisi tartışmalı olup kapalı alan-

Geliş Tarihi: 08.06.2000

Yazışma Adresi: Dr.Can CEYLAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, 35100 Bornova, İZMİR

T Klin J Dermatol 2001, 11

larda ortaya çıkan lezyonlar inorganik arsenik alımına, güneşe açık alanlarda ortaya çıkanlar ise kronik ult-raviyole hasarına bağlanmaktadır. Hastalığa ait lezyon, infiltrate ve eritemli zeminde deskuamasyon gösteren, yer yer krütöz komponente sahip, keskin sınırlı plak olarak ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik değişiklikler intraepidermal skuamöz hücreli karsinom gibi olup epidermisi bütün kalınlığı boyunca tutan iri ve hiperkro-

matik nüveli, pleomorfizm gösteren atipik hücrelerden oluşur (İn-situ karsinoma) (1-3).

Tedavi alternatifleri cerrahi eksizyon, kriyoterapi, topikal 5 -fluorouracil ve yüzeysel radyoterapi olarak sıralanabilir (4). Noninvaziv bir tedavi şekli olan fotodinamik tedavi, çok sayıda, geniş çaplı ve anatomik olarak zor bölgelerde yerleşim gösteren lezyonlarda avantajlı bir tedavi alternatifi-dir.

Fotodinamik tedavi aktinik keratoz (5), aktinik keilitis (6), Bowen hastalığı (7), bazal hücreli karsinom (8) ve skuamöz hücreli karsinom (9) gibi premalign ve malign dermatozlarda kullanılmakta olup son zamanlarda benign dermatozlar için de öncü çalışmalar halen devam etmektedir. Tedavi, ışığa duyarlandırıcı ajanların topikal ya da sistemik yolla uygulanmasından sonra ilgili bölgenin lazer ya da lazer olmayan ışık kaynakları ile ışınlanması prensibine dayanır. Işınlama sırasında oluşan fotoaktivasyon, sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşumu ile istenmeyen dokunun yok edilmesini sağlar (10-12).

Bu çalışmada ışığa duyarlandırıcı madde olarak 5-aminolevülinik asit (5-ALA) kullanılmıştır. 5-ALA "heme" biyosentez yolunun ilk ara maddesi olup *in vivo* olarak mitokondrial düzeyde glisin ve süksinil CoA'nın birleşimi ile meydana gelir. 5-ALA'nın kendisi doğrudan ışığa duyarlandırıcı özelliğe sahip olmayıp, deriden emildikten sonra protoporfirin 9'a metabolize olur (12). Fotoaktivasyon sonucu oluşan reaktif ve kısa ömürlü sitotoksik serbest oksijen radikalleri mitokondrial ve lizozomal membranlarda önemli düzeyde hücre hasarına sebep olurlar (13). Serbest radikallerin yanısıra IL1b, IL2, TNF α ve apoptozunda hasarda etkili olduğu konusunda çalışmalar ortaya konmuştur (14-15).

Bu çalışmada ülkemizde ilk kez Bowen hastalığında fotodinamik tedavi kullanılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji polikliniğine başvuran ve histopatolojik olarak Bowen hastalığı tanısı konulan üç olgu çalışma kapsamına alındı.

1. olgu: 31 yaşındaki eczacı kalfası erkek hasta, polikliniğe son 2,5 yıldır sol el 3. parmak sırtında iyileşme göstermeyen ve giderek

genişleme gösteren kabuklanma ve kızarıklık yakınması ile başvurdu. Hasta bu süre içerisinde çeşitli steroidli ve epitelizan merhemler ile oral antihistaminikler kullanmıştı.

Dermatolojik muayenesinde sol el 3. parmak dorsolateralinde eritemli zeminde en uzun çapı 2 cm olan kenarları düzensiz, yüzeyinde deskuamasyon ve yer yer krütöz elemanlar bulunan hafif infiltrate plak mevcuttu.

Lezyon kenarından alınan insizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, yüzeyde kalın ortokeratoz keratin tabakası, epidermiste belirgin akantoz ve papillomatozis ile tüm katmanları tutan polarite kaybı ve pleomorfizm gösteren hiperkromatik nükleuslu atipik hücreler gözlemlendi. Bazal membran düzenli ve intakt olarak izlenmekteydi.

2. olgu: 85 yaşındaki kadın hasta son 10 yıldır sol bacak dış yüzündeki kaşıntılı kızarıklık ve kabuklanmadan yakınmaktaydı. İsmi hatırlamadığı merhem ve kaşıntı hapları kullanmasına karşın şikayetlerinde gerileme olmamıştı. Dermatolojik muayenesinde sol kruris lateral yüzde 4x3 cm boyutlarında infiltrasyon gösteren eritemli skuamli plak mevcuttu. Lezyondan alınan biyopsi örneği Bowen hastalığı ile uyumlu bulundu.

3. olgu: 81 yaşındaki erkek hasta sağ el sırtındaki kabuklu ve kaşıntılı kızarıklık yakınması ile polikliniğe başvurdu. Kullandığı kortizonlu merhemlere karşın lezyon giderek büyümüştü. Dermatolojik muayenesinde sağ el dorsal yüzde 4x4 cm boyutlarında zemini eritemli, üzeri krüt ve deskuamasyon gösteren plak mevcuttu. Lezyonun histopatolojik incelemesi Bowen hastalığı ile uyumlu bulundu.

Her üç lezyonda ışınlamaya maruz bırakılmadan önce serum fizyolojik ile temizlendi. Daha sonra baz krem içerisinde %20 konsantrasyonda hazırlanan aminolevülinik asit ilgili bölgeye tatbik edildi (1 cm² deriye 0,2 ml). Tedavi sahası ışık almaması için önce alüminyum folyo daha sonra da adeziv sargı ile 6 saat süre ile kapatıldı. Bu süre sonunda mavi ışık bandı kullanılarak sağlıklı deri ve lezyon floresansları spektroskop ile optik olarak monitorize edildi. Lezyon floresansının

sağlıklı deri floresansının en az 2 katı olması sağlandıktan sonra inkoherent ışık kaynağı ile kırmızı (Dalga boyu:580-720 nm, ışık şiddeti: 100 mW/cm²) ve kızıl ötesi (Dalga boyu:1250-1600 nm, Işık şiddeti:50 mW/cm²) ışınlar birleştirilmek suretiyle ışınlama yapıldı. Lezyon floresanslarının sağlıklı deri floresansı seviyesine inmesi ortalama 25 dakika ışınlama ile sağlandı. Total ışın dozu 100 joule/cm² olarak belirlendi.

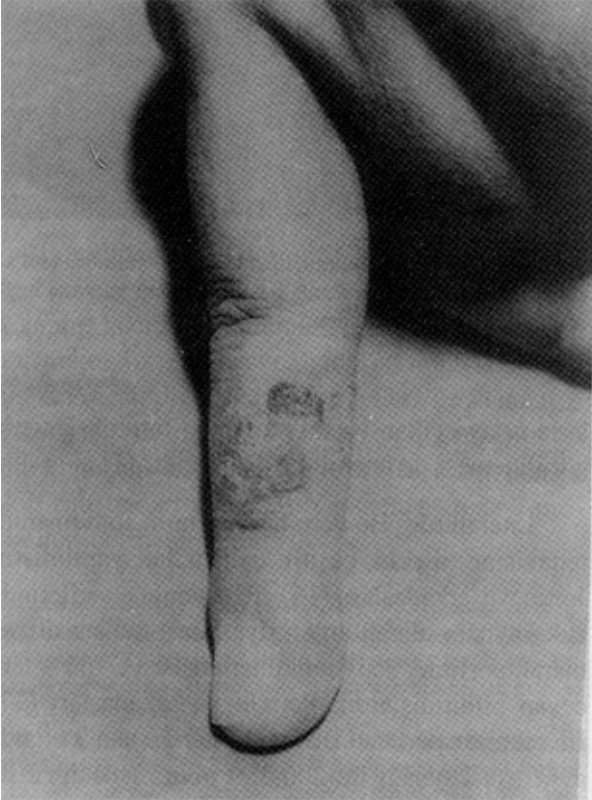
Bulgular

Tedavi sırasında yerel ağrı ve yanma hissi dışında yan etki saptanmadı. Işınlamanın ertesi günü yapılan kontrolde her iki lezyon bölgesinde de hafif eritemli ödemli inflamatuvar reaksiyon gözlemlendi. Söz konusu reaksiyon 10-14 gün içerisinde kademeli olarak gerileme gösterdi. Tedaviden 2 ay sonra lezyon bölgeleri klinik ve kozmetik olarak değerlendirildiğinde parmak ve el lezyonu tam regresyon gösterirken (Şekil 1-2) bacak lezyonunda

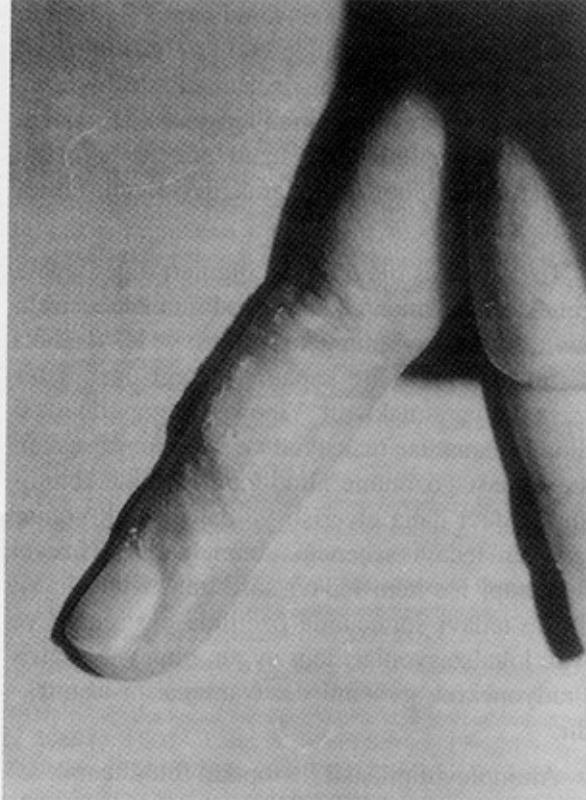
özellikle periferde infiltrasyon ve eritemin kısmi devamlılığı ile regresyonun tam olarak sağlanmadığı görüldü. Kısmi düzelme gösteren bacak lezyonuna ikinci kez fotodinamik tedavi uygulandı. 2 ay sonra klinik remisyonun görülmesi ve alınan biyopsi ile histopatolojik düzelmenin gösterilmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. Hastalar iki ayda bir klinik kontrole çağırıldı ve 1 yıl sonunda her üç lezyonda da hafif hipopigmentasyonla remisyonun devam etmekte olduğu görüldü.

Işınlamadan iki ay sonra klinik olarak tam şifa gösteren üç lezyondan da histopatolojik iyileşmeyi saptamak için insizyonel biyopsi örnekleri alındı. Alınan biyopsi örnekleri nükleer hiperkromatizm, polarite kaybı ve pleomorfizm açısından değerlendirildiğinde üç lezyonda da histopatolojik düzelmenin tam olarak sağlandığı görüldü (Şekil 3-4).

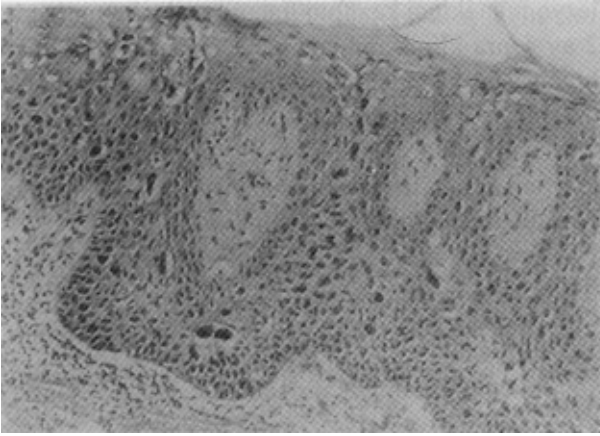
Tedavi öncesi spektroskopik değerlendirmede protoporfirin floresansı 630 ve 700 nm dalga boylarında pik oluşturdu. Işınlama sırasında 20 ve



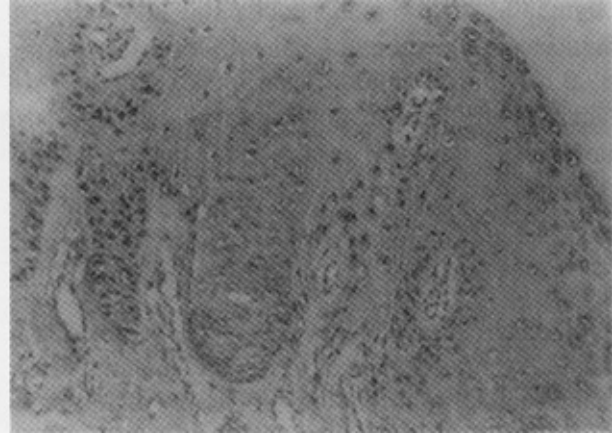
Şekil 1. Işık uygulaması öncesi sol el 3. parmak dorsolateral bölgede Bowen hastalığına ait lezyonun klinik görünümü.



Şekil 2. Işık uygulamasından iki ay sonra klinik iyileşme.



Şekil 3. Tedavi öncesi hiperkromatik nükleuslu, polarite kaybı ve pleomorfizm gösteren atipik hücreler (HEX200).



Şekil 4. Tedavi sonrası histopatolojik düzelme (HEX200).

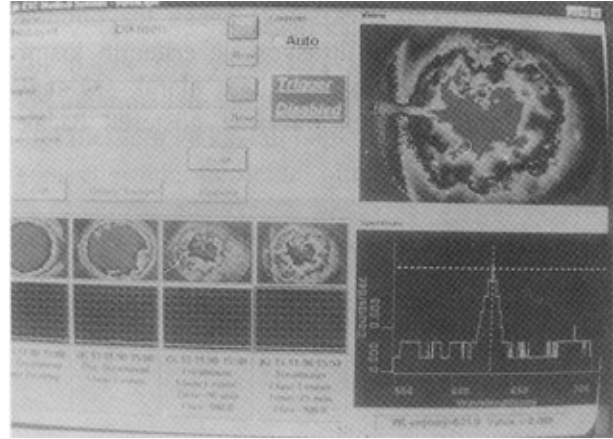
25. dakikalarda yapılan floresans takibinde kırmızı floresansın kademeli olarak kaybolduğu ve protoporfirin doku düzeyi ölçümü ile patolojik doku des-trüksiyonunun tamamlandığı görüldü (Şekil 5). Işınlama bittikten 1 saat sonra derin dokulardan kaynaklanan protoporfirin floresansı gözönüne alınarak son bir floresans kontrolü daha yapıldı ve tedavi sonlandırıldı.

Tartışma

Bu çalışmada topikal fotodinamik tedavinin Bowen hastalığı tedavisinde etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, üç olguda uygulamış olduğumuz tedavinin geniş olgu serileri için yapılması ve uzun dönem takip ile sonuçların daha objektif olarak değerlendirilmesi gereği açıktır.

Tedavi etmiş olduğumuz olguları diğer tedavi seçenekleri açısından karşılaştırdığımızda cerrahi tedavide doku kaybının geniş olması ve lezyon bölgelerini deri grefti ile kapatma gereği önemli bir dezavantaj yaratmaktadır. Yine kriyoterapi ile lokal büllöz inflamatuvar reaksiyon ve iyileşme süresinin uzun olması gözönüne alındığında topikal fotodinamik tedavi daha elverişli ve daha pratik noninvaziv bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Yüzeysel radyoterapi ise hem tedavi süresinin uzun olması hem de tedavi sonucunda özellikle ekstremiteler ve gövde lokalizasyonları için uygun olmayan skatris ve radyonekroz gelişimi dezavantajlarını taşımaktadır.

Aminolevülinik asit ile topikal fotodinamik tedavi pratik ve noninvaziv bir tedavi seçeneği olmasının yanısıra kümülatif toksisiteye yol aç-



Şekil 5. Tedavi öncesi belirgin olan kırmızı floresansın (sol alt 2.kadran), ışınlama sonrasında patolojik hücre hasarına bağlı olarak kaybı (sol alt 4.kadran).

maz. Porfimer sodyum gibi sistemik fotosensitizan ajanlarla ortaya çıkan uzamış kutanöz fototoksitenin görülmemesi de önemli bir özelliğidir (11).

Literatürde Bowen hastalığının fotodinamik tedavisine ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Jones ve arkadaşları (16) 6 lezyonluk serilerinde ışık kaynağı olarak argon dye laser, fotosensitizan olarak porfimer sodyum kullanmışlar ve 100% tam cevap bildirmişlerdir. Petrelli ve arkadaşları (17) ise rekürren perianal Bowen hastalığı olan 3 olguda aynı ışık kaynağı ile 200-250 j/cm² ışık dozu ile tam cevap bildirmişlerdir. Topikal

aminolevülinik asit kullanan araştırmacılar dan Svanberg ve arkadaşları (18), Nd:YAG pumped-dye laser kullanarak 10 lezyonda 90%, Cairnduff ve arkadaşları (19), Cu vapor pumped dye laser kullanarak 36 lezyonda 97%, Stables ve arkadaşları (20) ise slide projektör kullanarak 3 lezyonda (2 uygulama) 100% tam cevap bildirmişlerdir.

Bu çalışmada kırmızı ışınlar, daha uzun dalga boyuna sahip kızıl ötesi ışınlarla birleştirilerek daha derin doku penetrasyonu sağlanması amaçlanmıştır. Fotodinamik tedavinin en önemli avantajlarından birisi de tedavi seanslarının tekrarlanabilir olmasıdır. Çünkü aminolevülinik aside bağılı to-pikal fotosensitizasyon sadece 24 saat sürmektedir. Bu özellik hem tedavi seanslarının kısa aralıklarla tekrarlanabilmesi avantajını yaratır, hemde sistemik fotosensitizan ajanlarla ortaya çıkan uzamış kutanöz fotosensitivite topikal tedavide görülmez. Nitekim, bacak lezyonu olan olgumuzda birinci ışınlama sonrası klinik regresyon tam olarak sağlanamamış ikinci kez ışınlama yapılarak şifa sağlanmıştır. Topikal fotodinamik tedavide 5-ALA için en önemli dezavantaj kalın lezyonlarda tümör dokusu içine sınırlı penetrasyondur. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için endojen porfirin sentezini arttırmaya yönelik çeşitli yardımcı terapötik ajanlar (1,10-phenanthroline (21), desferrioxamine (22), dimethylsulfoxide (23), EDTA (24)) kullanılmıştır. Bununla birlikte Bowen hastalığında tümör dokusu epidermis içinde sınırlı kaldığından bu şekilde ek bir uygulamaya gerek duyulmamıştır.

Fotodinamik tedavinin konvansiyonel tedavilere alternatif olarak aktinik keratoz, bazal ve skuamöz hücreli karsinomlar ile Bowen hastalığı gibi onkolojik endikasyonlarda etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak diğer tedavi modelleri ile karşılaştırılabilmesi ve dermatolojideki yerini alabilmesi için kontrollü klinik çalışmalar ile uzun dönem takip çalışmaları yapılmalı ve standart tedavi protokolleri belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Robert A, Schwartz L, Stoll JR. Epithelial precancerous lesions. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, Goldsmith LA, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Publ, 1999: 832-4.
2. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven Publ, 1997: 708-10.
3. MacKie RM. *Skin Cancer*. Gillingham: Toppan Printing Comp, 1996: 89-95.
4. Aydemir EH, Kaner G. Prekanserözler ve in situ karsinomlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, *Dermatoloji*, 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:647-8.
5. Erboz S, Ceylan C, Özdemir F, Kazandı AC, Özol A. Solar keratozda fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; 33(2):75-8.
6. Stender IM, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996;135:454-6.
7. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997;136:957-60.
8. Ceylan C, Özdemir F, Erboz S, Kazandı A, Özol A. Bazal hücreli karsinomda topikal fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999;33:153-7.
9. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial nonmelanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995;29:53-7.
10. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-14.
11. Bissonnette R, Lui H. Current status of photodynamic therapy in dermatology. *Dermatol Clin* 1997;15:507-19.
12. Szeimies RM, Calzavara-Pinton PG, Karrer S, Ortel B. Topical photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol B* 1996;36:213-9.
13. Linuma S, Farshi SS, Ortel B. A mechanistic study of cellular photodestruction with 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin. *Br J Cancer* 1994;79:21-8.
14. Dougherty TJ, Marcus SL. Photodynamic therapy. *Eur J Cancer* 1992;28:1734-42.
15. Luo Y, Chang CK, Kessel D. Rapid initiation of apoptosis by photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1996; 63:528-34.
16. Jones CM, Mang T, Cooper M. Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:979-82.
17. Petrelli NJ, Cebollero JA, Rodriguez-Bigas M. Photodynamic therapy in the management of neoplasms of the perianal skin. *Arch Surg* 1992;127:1436-8.
18. Svanberg K, Anderson T, Killander D: Photodynamic therapy of nonmelanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994;130:743-51.
19. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ. Superficial Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer* 1994; 69:605-8.
20. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997;136:957-60.
21. Rebeiz N, Arkins S, Rebeiz CA, Simon J, Azchary JF. Induction of tumor necrosis by delta-aminolevulinic acid and 1,10-phenanthroline photodynamic therapy. *Cancer research* 1996;56:339-44.
22. Fijan S, Honigsman H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995;133: 282-8.
23. Orenstein A, Kostenich G, Roitman L, Tsur H, Katanick D. Photodynamic therapy of malignant lesions of the skin mediated by topical application of 5-aminolevulinic acid in combination with DMSO and EDTA. *Lasers in the Life Sciences* 1996;7:1-9.
24. Hananina J, Malik Z. The effect of EDTA and serum on endogenous porphyrin accumulation and photodynamic sensitization of human K562 leukemic cells. *Cancer Lett* 1992;65:127-31.